Aus der medizinischen Universitätsklinik in Leipzig
Direktor: wd. Professor Dr. Morawitz

Experimentelle Untersuchungen über die quantitative Ausscheidung von Amphotropin in die Galle

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

SUSE HAAS geb. Zacharias
aus Leipzig

MARBURG 1940
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Angenommen von der Medizinischen Fakultät zu Marburg
am 13. 9. 1940.

Referent: Professor Dr. Klewitz

Korreferent: Prof. Dr. Mancke

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Allgemeines über Desinfizientien der Gallenwege

Seit man die infektiöse Aetiologie gewisser Krankheiten kennt, hat man sich bemüht, durch Zufuhr verschiedenster chemischer Substanzen eine Keimabtötung im Blut und anderen Körperflüssigkeiten zu erzielen. Im Verlaufe dieser Bemühungen sind eine große Reihe von chemotherapeutisch hochwirksamen Stoffen entdeckt worden, wie z. B. die Gruppe der dreiwertigen Arsenverbindungen, zu denen das Salvarsan und seine Derivate gehören und ferner in letzter Zeit die große Zahl der Sulfonamidabkömmlinge wie Prontosil, Uliron und Sulfapyridin. Man weiß heute, daß der Wirkungsmechanismus dieser Stoffe nicht nur auf einer reinen Keimabtötung beruht, sondern wahrscheinlich auf einer Aktivierung latenter, physiologischer Abwehrfunktionen des Organismus. Es scheint nicht verwunderlich, daß man sich auch bei der Bekämpfung der infektiösen Erkrankungen der Gallenwege um die Auffindung und Erprobung von Stoffen bemüht hat, die für die Desinfektion der Galle geeignet sind. Dies ist besonders verständlich, wenn man bedenkt, daß die Ursache von Galleerkrankungen viel öfter infektiös zu sein scheint als man gemeinhin annimmt. So enthielten nach den Feststellungen von Gundermann (1) und Huntemüller (2) an fast 1000 Gallenblasen in nahezu 50% Leber und Galle und in fast 100% die Blasenwand Bakterien. Aehnlich lauten die Ergebnisse von Scheele (3) und Rosenau (4). Ferner teilt Poppert (zit. nach Specht (15)) mit, daß postoperative Gallebeschwerden, die sog. Schmerzrezidive, zum größten Teil auf infektiöser Basis beruhen. In diesem Zusammenhang sei außerdem noch darauf verwiesen, daß nach typhösen Erkrankungen die Gallenblase oft latenter Infektionsherd bleibt und dadurch wesentlich für das Zustandekommen von Dauerausscheidern verantwortlich zu machen ist.

Bei den für die Galledesinfektion geeigneten Stoffen, die teils organische, teils anorganische Verbindungen darstellen, handelt es sich um sog. Syncholika (5) d. h. um solche Stoffe, die durch das Leberparenchym in die Galle ausgeschieden werden. Viele dieser desinfizierenden Syncholika sind bereits genauer experimentell geprüft worden, allerdings liegt ein Teil dieser Arbeiten schon längere Zeit zurück. So zeigte Mosler (6), daß Kaliumjodid schnell in der Galle erscheint, aber nach kurzer Zeit wieder daraus verschwindet. Ebenso beschrieb Meder (7), daß Kaliumbromid undQuecksilberchlorid schnell in der Galle nachweisbar wären, während Kaliumnitrat, Morphium und Chinin nicht so gut ausge-

schieden würden. Vieillard (8) bezeichnet als die besten zur Gallendesinfektion geeigneten Antiseptika Natriumsalicylat, Salol und Quecksilberchlorid. Er zeigte, daß bei akuter Gallenblasenentzündung Natrium salicylicum die Temperatur herabsetzt, Schmerzen stillt, die Gallensekretion anregt und die Galle antiseptisch macht. P. Krause (9) und seine Mitarbeiter untersuchten unter dem Gesichtspunkt der Gallendesinfektion eine große Zahl organischer Substanzen, insbesondere auch Organometallverbindungen. Ebenso befaßten sich Kaewell und Kühn (10) mit der Prüfung mehrerer organischer Verbindungen auf ihre galledesinfizierenden Fähigkeiten. Sie konnten zeigen, daß sich nach subkutaner Injektion von 5 ccm Atophanyl ebenso wie nach Verabfolgung von 3 g Salicylsäure per os Salicylsäure in der Fistelgalle nachweisen ließ, weiter, daß nach Injektion von 5 ccm Mirion (Dijodhexamethylentetramin) die Galle der nächsten 8 Stunden Jod enthielt und daß bei oraler Verabreichung von 1 g Chininum hydrochloricum die Galle chininhaltig wurde. Nach Injektion von 0,1 g Methylenblau, in aqua destillata gelöst, war die Fistelgalle der nächsten halben Stunde bereits farbstoffhaltig und blieb es bis zum nächsten Tage. 5 ccm Trypaflavin unter die Rückenhaut gespritzt, war noch am gleichen Tage in der Galle in größerer Menge nachweisbar. Das gleiche sollte für Urotropin, bzw. sein Spaltprodukt der Formaldehyd gelten. Weitere Versuche stellten Singer (11) und Decker (12) mit dem Choleval, Schmidt (13) mit dem Trypaflavin und Oppenheimer (14) mit dem Felamin, einem Kombinationspräparat, von Urotropin und Cholsäure an, wobei gewisse Erfolge beobachtet wurden. Schließlich berichtete Specht (15) über Versuche mit Jod, Salicylsäure, Trypaflavin und Methylenblau, bei denen er Salicylsäure in keinem Fall, Jod und Trypaflavin in geringen Mengen und Methylenblau reichlich in der Galle nachweisen konnte. Ueber Spechts weitere Versuche mit Urotropin soll an anderer Stelle berichtet werden. Auch Fr. Kühn (16) hat sich mit der Ausscheidung körperfremder Stoffe in die Galle befaßt, die für ihre innere Desinfektion in Betracht kamen. Formaldehydpräparate sollen nach diesem Autor nur in so geringer Menge in die Galle übergehen, daß ihre höchste erreichbare Konzentration zur Desinfektion der Galle nicht genügt. Dagegen sollen der Salicylsäure und ihren Salzen gute syncholische Wirkungen zukommen. Thymol und Menthol werden nach Kühns Feststellungen nur in geringem Prozentsatz in die Galle ausgeschieden.

Wie aus der kurzen Uebersicht über die zur Desinfektion der Gallenwege empfohlenen Mittel hervorgeht, wird eine außerordentlich große Zahl von Stoffen verschiedenster Art zu diesem Zwecke angeboten. Die experimentellen Unterlagen und auch die klinischen Prüfungen sind für viele Mittel jedoch noch recht lückenhaft oder die Ergebnisse widersprechend.

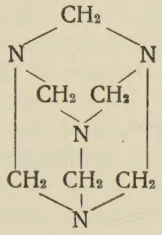
II. Die therapeutische Anwendung des Urotropins und Amphotropins

1. Entdeckung und Einführung des Urotropins in die Therapie

Die vorliegende Arbeit gilt der Untersuchung der syncholen Eigenschaften des Urotropins, bzw. seines Abkömmlings des Amphotropins.

Urotropin, schon lange als wirksames Harndesinfiziens bekannt, wurde in letzter Zeit in immer steigendem Maße auch zur Desinfektion der Gallenwege verwendet. Kurz einiges über seine Einführung in die Therapie und seine Wirkungsweise.

Hexamethylentetramin wurde 1860 als chemische Substanz von Butlerow (17) entdeckt. 1894 führte es Nicolaier (18) unter dem Namen Urotropin in die Therapie ein, wo es zunächst als Lösungsmittel für Harnsäure vorgeschlagen wurde, sich aber schnell als Harndesinfiziens einbürgerte. 1899 empfiehlt es Richardson (19) als Urinantiseptikum bei Typhus. Churchman (20), der das Urotropin zunächst auch zur Desinfektion der Harnwege verwendete, schlug es aber bald auch zur Behandlung der infizierten Gallenwege vor und zwar sah er 3 Verwendungsmöglichkeiten:



1. Bei akuter Gallenblaseninfektion.
2. Nach Typhus zur Sterilisierung der Gallenblase und als Prophylaktikum gegen die Bildung von Gallensteinen.
3. Als Prophylaktikum vor Gallenblasenoperationen.

Churchman legte Hunden eine Gallenfistel an und konnte nachweisen, daß sowohl die Leberzellen als auch die Gallenblase selbst Hexamethylentetramin ausschieden. Letzteres wurde durch eine Cystikusunterbindung festgestellt.

Crowe (21), der auch Urotropin therapeutisch verwendete, konnte es in der Galle nachweisen, nachdem er seinen Versuchshunden 5 g peroral gegeben hatte. Weiter prüfte Specht (15) in 6 Einzelversuchen die Ausscheidung des Urotropins in die Galle beim Menschen nach peroraler und intravenöser Darreichung. Er gab täglich 1—2 g, insgesamt bis 4 g Urotropin und konnte es qualitativ in der Galle mittels Bromwasser, bzw. Unterschichtung mit konzentrierter Schwefelsäure und Phenol nachweisen. In Vorversuchen hatte er festgestellt, daß durch diese qualitativen Reak-

tionen pro 2 ccm noch 5 bzw. 7,5 mg Urotropin nachgewiesen werden konnten.

2. Wirkungsweise des Urotropins

Ueber die Wirkungsweise des Hexamethylentetramins wissen wir heute genau Bescheid, nämlich daß die baktericide Wirkung auf einer Abspaltung von Formaldehyd beruht. Allerdings geht diese Spaltung nur in saurem Milieu vor sich. Schon Nicolaier (18) wies im Jahre 1894 auf die Möglichkeit hin, daß die baktericide Wirkung des Urotropins auf der Formaldehydabspaltung beruhen könnte, und Casper (22) wies sogar Formaldehyd im Urin von mit Urotropin behandelten Personen nach. Doch wurde diese Erkenntnis nicht sofort Allgemeingut, sondern noch von verschiedenen Seiten widersprochen. So sprachen Cotyl und Salus (23) die antiseptische Wirkung dem Urotropin selbst und nicht dem Formaldehyd zu. Auch Camnidge (24) gab an, kein Formaldehyd im Harn von mit Urotropin behandelten Patienten gefunden zu haben und schloß daraus, daß die Wirkung des Urotropins nicht auf der Formaldehydabspaltung beruhen könnte. Dazu sei bemerkt, daß er den Formaldehydnachweis mit so ungenauen Methoden erbringen wollte, nämlich mit Hilfe von Fehlings Reagenz und der Schiffschen Rosanilinreaktion, daß er keine positive Reaktion erwarten konnte, obwohl eine antiseptische Wirkung möglich war, denn eine Formalinlösung 1:1000 verdünnt gibt mit den oben genannten Reagenzien keine Reaktion, wirkt aber noch antiseptisch.

Spätere Versuche von Anson Jordan (25) zeigten einwandfrei die Notwendigkeit des sauren Milieus, um Formaldehyd aus Hexamethylentetramin in Freiheit zu setzten. In seinen Versuchen konnte er zeigen, daß eine neutrale Urotropinlösung einer Formaldehydlösung von 1:200 000 entspricht, eine schwach saure aber einer Formaldehydlösung von 1:10 000 und daß bei schwach alkalischer Reaktion überhaupt kein Formaldehyd mehr nachweisbar ist. Weiter gab er zu einer angesäuerten Urotropinlösung, die Formaldehyd in einer Konzentration 1:10 000 enthielt, Soda und etwas Ammoniak und konnte nach 24 Stunden keinen Formaldehyd nachweisen.

3. Wirkungsweise des Amphotropins

Es ist anzunehmen, daß zur Erreichung eines therapeutischen Erfolges mit Hexamethylentetramin unbedingt ein saures Milieu geschaffen werden muß. Dies ist bei der Anwendung des Urotropins als Harndesinfiziens nicht schwer, da der Urin in bekannter Weise mit Ammonchlorid angesäuert werden kann. Anders steht es mit der Galle, deren schwach alkalische Reaktion nicht ohne weiteres umzustimmen ist. In dem Präparat Amphotropin liegt das Urotropin als kampfersaures Hexamethylentetramin vor. Die Kampfersäure soll das saure Wirkungsmilieu sicherstellen. Dadurch kann,

wie schon erwähnt, Formaldehyd abgespalten werden und damit das Urotropin seine bakterizide Wirkung entfalten.

III. Eigene Untersuchungen

Nach einer noch näher zu beschreibenden Methode wurde untersucht, in welchen Konzentrationen das Amphotropin in der Galle ausgeschieden wird. Ferner wurden pH-Bestimmungen in der Galle ausgeführt. Außerdem versuchten wir, eine brauchbare Methode zu finden, den ausgeschiedenen Formaldehyd in der Galle quantitiv zu bestimmen. Die vielen möglichen quantitativen Farbreaktionen für Formaldehyd waren wegen der starken Eigenfarbe der Galle nicht anwendbar. Wir versuchten zwar, mit den verschiedensten Mitteln die Galle zu entfärben, dies gelang uns aber nur mit Hilfe von Ammonsulfat. Dabei wurden der Galle große Mengen von Ammonsulfat in Substanz zugesetzt. Es setzte sich ein dunkler, sehr zähflüssiger Niederschlag ab, und die überstehende Galleflüssigkeit wurde wasserklar bis höchstens in einigen Fällen schwach gelblich gefärbt. Trotzdem konnten wir die nach dieser Methode entfärbte Galle nicht zu einer quantitativen Farbreaktion auf Formaldehyd verwenden, da, wie wir in Kontrollversuchen, bei denen wir der Galle bekannte Mengen Formaldehyd zugesetzt hatten, nachweisen konnten, auch Formaldehyd mit in den Niederschlag gerissen wurde. Irgendeine der bekannten quantitativen Formaldehydreduktionsproben war auch nicht anwendbar, da in der Galle noch andere reduzierende Substanzen in wechselnder Menge nachgewiesen werden konnten. Eine Möglichkeit der Destillation des Formaldehyds aus der Galle und seines Nachweises im Destillat bestand auch nicht, da bekanntlich bei der Destillation wäßriger Formaldehydlösungen von beliebiger Konzentration das Destillat stets ärmer, der Rückstand stets reicher an Formaldehyd ist als die ursprüngliche Lösung. Wir mußten deshalb auf den quantitativen Nachweis von eventuell ausgeschiedenem Formaldehyd verzichten.

1. Methodik der quantitativen Bestimmung des Hexamethylentetramins

Für alle Untersuchungen wurde die Amphotropinlösung der I. G.-Farbenindustrie Bayer verwendet. Da man Amphotropin als solches nicht quantitativ bestimmen kann, sondern nur das Urotropin wurden sowohl die gegebenen als auch die gefundenen Mengen stets auf g Urotropin berechnet. In 1 ccm der verwendeten Amphotropinlösung der Firma Bayer befinden sich 0,4 g Urotropin.

Die quantitativen Bestimmungen wurden nach einer Methode ausgeführt, die Schröter (26) zur Urotropinbestimmung im Urin verwendet hatte. Ihr Prinzip besteht in der Ausfällung eines in Essigsäure unlöslichen Hexamethylentetraminquecksilberchlorids und seiner Wiederauflösung in Kochsalzlösung. Durch Bestimmung des Ammoniakgehaltes dieser Lösung nach Kjeldahl kann man die Uro-

tropinmenge berrechnen. Schröter schob noch eine Fällung des überschüssigen Quecksilbers als Oxyd durch 20%ige Kalilauge ein, die, wie sich in den folgenden Versuchsergebnissen zeigen wird, fortgelassen werden mußte, da die Kalilauge nicht nur das überschüssige Quecksilber ausfällte, sondern auch einen Teil der gelösten Urotropinquecksilberverbindung mitriß, die damit der weiteren Analyse verloren ging.

2. Prüfung der angewandten Methode

Es wurden zunächst ungefähr 50 Vorversuche angestellt, die nachfolgend kurz beschrieben werden sollen. Es wurden in 2 Versuchen sämtliche verwendeten Reagenzien auf Stickstoffreiheit nach Kjeldahl geprüft. Anschließend wurden vergleichende Urotropinbestimmungen mittels Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ausgeführt a) In der Amphotropinlösung direkt, b) nach Umfällung nach der Schröterschen Methode und c) nach Umfällung nach der abgewandelten Schröterschen Methode s. u. (ohne Kalilaugefällung). In Tabelle I sind die Ergebnisse dieser vergleichenden analytischen Ermittlungen zusammengestellt.

Tabelle I

	direkte Best.		Best. nach Schröter		Best. ohne Kalilaugefällung	
ccm 1% bzw. 5% Amphotropinlösung	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
1 ccm	4 mg	3,9 mg	20 mg	11 mg	20 mg	20 mg
2 ccm	8 mg	8 mg	40 mg	19 mg	40 mg	39 mg
5 ccm	20 mg	19 mg	100 mg	41 mg	100 mg	101 mg
10 ccm	40 mg	40 mg	200 mg	96 mg	200 mg	199 mg

Bei der direkten Best. handelt es sich um 1% Amphotropinlösung, bei den beiden anderen um eine 5% Lösung.

Wie man aus Tabelle I ersieht, besteht bei der Original-Schröterschen-Methode eine erhebliche Diskrepanz zwischen den berechneten Urotropinwerten und den von uns gefundenen. Die Ergebnisse bei der abgewandelten Schröterschen Methode sind als befriedigend anzusehen.

In einigen weiteren Versuchen überzeugten wir uns davon, daß stickstoffhaltige Substanzen in der Galle durch Behandlung mittels der Schröterschen Methode restlos entfernt werden konnten. Tabelle II veranschaulicht diese Versuche.

Tabelle II

	N_2-Gehalt direkt bestimmt	N_2 nach Vorbehandlung mittels Schröterscher Methode
Galle	gef.	gef.
3 ccm	8 mg	0 mg
5 ccm	14 mg	0 mg
8 ccm	21 mg	0 mg
10 ccm	27 mg	0 mg

Schließlich wurden bestimmte Amphotropinmengen zu Galle zugesetzt und anschließend die Urotropinbestimmung nach der Schröterschen Originalmethode sowie nach der modifizierten Methode vorgenommen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III

		Original-Schröter		Ohne KOH-Fällung	
Galle	1% Amphotr.lösg.	ber.	gef.	ber.	gef.
10 ccm	1 ccm	4 mg	3 mg	4 mg	4 mg
5 ccm	2 ccm	8 mg	5 mg	8 mg	8 mg
5 ccm	5 ccm	20 mg	12 mg	20 mg	19 mg
10 ccm	10 ccm	40 mg	28 mg	40 mg	41 mg
02 ccm	48 mg	48 mg	30 mg	48 mg	48 mg
10 ccm	15 mg	60 mg	36 mg	60 mg	58 mg

Tabelle III zeigt genau wie Tabelle I, daß nach der Original-Schröterschen-Methode die gefundenen Urotropinwerte nicht mit den berechneten übereinstimmen und daß man nach der von uns modifizierten Methode gute Ergebnisse erzielen kann. Die Annahme, daß bei der Original-Schröterschen-Methode durch die Ausfällung des überschüssigen Quecksilbers mit Kalilauge auch gewisse Mengen Urotropin mitgerissen wurden, konnten wir bekräftigen, indem wir bei einigen Proben den Niederschlag veraschten und den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmten. Die Summe der im Niederschlag ermittelten Stickstoffmenge und der im Filtrat der KOH-Fällung gefundenen Stickstoffmengen ergab annähernd den berechneten Urotropinwert. Mit diesen Untersuchungen schlossen wir unsere Vorversuche ab, und wählten folgende Versuchsanordnung für alle späteren Analysen:

In ein Becherglas gibt man 10 ccm Untersuchungsflüssigkeit, 1 ccm 25%ige Essigsäure und 10 ccm gesättigte Sublimatlösung. Man läßt über Nacht stehen, filtriert am nächsten Tag den Niederschlag ab und wäscht ihn mit sublimathaltigem Wasser nach. Man löst den Niederschlag in konzentrierter Kochsalzlösung (am besten spritzt man den Niederschlag mit dem Kochsalz vom Filter herunter). Man erhitzt die Lösung $^1/_4$ Stunde auf einem siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen filtriert man in einen Kjeldahlkolben, wäscht mit kochsalzhaltigem Wasser nach und verascht nach Kjeldahl mit 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure, etwas Kupfersulfat und Kaliumsulfat als Katalysator. Der als Ammonsulfat gebundene Ammoniak wird durch Zugabe von 33%iger Natronlauge in Freiheit gesetzt und in eine Vorlage von abgemessener Menge n/10 Salzsäure überdestilliert. Durch Titration mit n/10 Natronlauge kann man die unverbrauchte Menge Salzsäure bestimmen. Multipliziert man die vom Ammoniak verbrauchten ccm Salzsäure mit 0,0035 so erhält man g Urotropin. Dieser Faktor wurde fol-

gendermaßen ermittelt: Das Molekulargewicht von Hexamethylentetramin $N_4(CH_2)_6$ beträgt 140. In einem Molekül Hexamethylentetramin befinden sich 4 stickstoffhaltige Gruppen, die bei der Kjeldahltitration je eine Säurevalenz zu ihrer Neutralisation brauchen. Danach kann man folgende Gleichung aufstellen: 1 Molekül Salzsäure entspricht 1/4 Mol. 140 = 35 g Hexamethylentetramin. Da wir eine 1/10 n Salzsäure verwenden entspricht 1 ccm dieser Säure 0,0035 g Hexamethylentetramin. Es muß also wie oben schon erwähnt jeder verbrauchte ccm Salzsäure mit dem Faktor 0,0035 multipliziert werden, um die zu bestimmende Menge Urotropin zu errechnen.

3. Bestimmung des pH in der Galle

Die pH-Bestimmung in der Galle wurde elektrometrisch mit einer Chinhydrinelektrode bestimmt.

4. Bericht der Versuche an Hunden

Es wurde bei 4 Hunden eine Gallenfistel nach Rous und Mac Master angelegt. Die Hunde bekamen 2 Tage nach der Operation Amphotropin in allmählich steigenden Dosen per os. Da jede Menge über mehrere Tage gegeben wurde und sich die ausgeschiedene Urotropinmenge dabei annähernd gleich blieb, soll in den folgenden Tabellen der Einfachheit halber stets nur der Durchschnittswert der bei der gleichen Urotropingabe gefundenen ausgeschiedenen Mengen angegeben werden. Ueber die gemessenen Urotropinkonzentrationen bei den Versuchen an Hunden unterrichtet Tabelle IV.

Tabelle IV

	Urotrop.-gabe	Tägl. Gallenmenge	Urotrop. in 10 ccm Galle	Urotrop. in Gallentagesmenge
Hund 1	3 g p. os	210 ccm	0,7 mg	15 mg
	4 g p. os	230 ccm	1,0 mg	23 mg
	5 g p. os	260 ccm	1,4 mg	36 mg
	8 g p. os	215 ccm	1,9 mg	41 mg
Hund 2	3 g p. os	75 ccm	1,8 mg	14 mg
	4 g p. os	120 ccm	2,1 mg	25 mg
	5 g p. os	90 ccm	3,9 mg	35 mg
Hund 3	3 g p. os	225 ccm	0,7 mg	16 mg
	4 g p. os	230 ccm	1,0 mg	23 mg
	5 g p. os	265 ccm	1,4 mg	37 mg
Hund 4	4 g p. os	200 ccm	1,1 mg	22 mg
	6 g p. os	280 ccm	3,3 mg	37 mg
	3 g i. v.	170 ccm	4,4 mg	30 mg
	5 g i. v.	235 ccm	1,8 mg	42 mg

Wie man aus Tabelle IV ersieht, besteht eine gewisse Abhängigkeit zwischen zugeführter und ausgeschiedener Urotropinmenge insofern als höheren Urotropingaben auch höhere Urotropinkonzentrationen in der Galle entsprechen. Allerdings kommen individuelle Unterschiede deutlich zum Ausdruck, da die gleichen Gaben Amphotropin an verschiedenen Hunden zu verschieden großen Mengen ausgeschiedenen Urotropins führen. Ob die intravenöse Verabreichung zu einer besseren oder schlechteren Ausscheidung in die Galle führt als die perorale läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen nicht mit Sicherheit entscheiden.

Zur Bestimmung der Veränderung des pH der Galle wurde bei den Hunden in der gleichen Versuchsanordnung, die möglichst unter Luftabschluß gewonnene Galle, tgl. untersucht. Die gefundenen Werte sind in Tabelle V vor und nach Verabreichung von Urotropin zusammengestellt.

Tabelle V

Galle	verabreichte ccm Amphotropin*	gemessene pH-Werte
Hund 1	—	6,4
	—	6,2
	7,5	6,7
	10,0	6,8
	20,0	6,8
Hund 2	—	6,7
	—	6,7
	—	6,5
	7,5	6,8
	12,5	6,9
Hund 4	10,0	6,8
	12,5	7,0

* 1 cm^3 Amphotropin entspricht 0,4 g Urotropin.

Die Tabelle zeigt, daß auch nach größter Amphotropingabe keine wesentliche Aenderung der pH-Werte eintrat.

Außer der elektrometrischen pH-Bestimmung, die bei jeder Galle in Anwendung kam, wurde die Galle jeweils vor der Stickstoffbestimmung mit Lakmuspapier auf ihre Reaktion geprüft. (Weiteres s. S. 19 unten).

5. Bericht der Untersuchungen an Patienten

Die Untersuchungen wurden an Patienten der chirurgischen Klinik ausgeführt, bei denen aus therapeutischen Gründen vorübergehend eine Gallenfistel angelegt worden war. Es konnten stets nur wenige quantitative Bestimmungen ausgeführt werden, da nach einigen Tagen die Galle nicht mehr restlos nach außen abgeleitet wurde, son-

dern zum Teil wieder in den Darm fließen gelassen wurde. Dadurch wurde diese Gallenmenge mit der darin befindlichen ausgeschiedenen Urotropinmenge unserer Berechnung entzogen.

Tabelle VI zeigt die Versuchsergebnisse.

Tabelle VI

	Urotrop.-gabe	Tägl. Gallenmenge	Urotrop. in 10 ccm Galle	Urotrop. in Gallentagesmenge
	1,0 g p. os	380 ccm	1,5 mg	57 mg
	1,5 g p. os	350 ccm	1,8 mg	63 mg
	1,5 g p. os	400 ccm	1,6 mg	64 mg
Patient 1	2,0 g p. os	400 ccm	1,8 mg	72 mg
	2,0 g p. os	460 ccm	1,6 mg	74 mg
	2,5 g p. os	450 ccm	1,9 mg	86 mg
	2,5 g p. os	500 ccm	1,8 mg	90 mg
	1,0 g p. os	250 ccm	1,6 mg	42 mg
	1,0 g p. os	185 ccm	2,4 mg	44 mg
Patient 2	1,5 g p. os	200 ccm	3,1 mg	62 mg
	1,5 g p. os	195 ccm	3,4 mg	65 mg
	2,0 g p. os	240 ccm	3,6 mg	76 mg
	2,0 g p. os	420 ccm	1,5 mg	63 mg
	2,0 g p. os	400 ccm	1,7 mg	68 mg
Patient 3	2,0 g p. os	380 ccm	1,7 mg	65 mg
	3,5 g p. os	300 ccm	2,0 mg	60 mg
	3,5 g p. os	250 ccm	2,6 mg	61 mg
	2,0 g i. v.	230 ccm	2,4 mg	55 mg
Patient 4	3 g i. v.	300 ccm	2,8 mg	74 mg
	4 g i. v.	340 ccm	2,9 mg	99 mg

Auch in den in Tabelle VI zusammengefaßten Versuchen sieht man, daß im allgemeinen die Ausscheidung des Urotropins der zugeführten Amphotropinmenge parallel geht. Lediglich bei Patient 1 war die ausgeschiedenen Urotropinkonzentration ziemlich konstant, jedoch die absolute Menge infolge der zunehmenden täglichen Gallenmenge ansteigend. Hinsichtlich der peroralen oder intravenösen Darreichung gelten die bei der Besprechung der Tabelle VI gemachten Ausführungen.

Zu diesen Ergebnissen ist weiter zu bemerken, daß schon nach dem 3. Tag die Angabe über die Tagesmenge ungenau ist, da von diesem Tag ab ein Teil der Galle in den Darm fließen gelassen wurde. Man sieht aber trotzdem an der steigenden Urotropinmenge in den 10 ccm-Bestimmungen, daß der Urotropinspiegel in der Galle zugenommen hat.

Bei dem Patienten 4, dem Amphotropin als intravenöse Injektion verabreicht wurde, konnte der Versuch nicht weiter fortgeführt

werden, da der Patient außerordentlich starke Blasentenesmen bekam, die sogar zu einer leichten Hämaturie führten. Auch Patient 3 klagte bei Amphotropingaben, die 3,5 g Urotropin entsprachen, über Beschwerden von Seiten der Harnblase, sodaß auch in diesem Fall die Amphotropingaben nicht erhöht werden konnten.

Die Ergebnisse über die pH.-Bestimmung sind in Tabelle VII zusammengefaßt.

Tabelle VI

Galle	verabreichte ccm Amphotropin *	gemessene pH-Werte
Patient 1	—	6,6
	2,5	6,8
	5,0	6,8
Patient 2	—	6,7
	5,0	7,0
Patient 3	5,0	6,8

* 1 cm^3 Amphotropin entspricht 0,4 gr Urotropin.

Auch aus dieser Tabelle geht genau wie aus Tabelle V hervor, daß die Amphotropingaben keine Umstimmung der pH-Werte zur Folge hatten.

Zusammenfassung

Es werden Untersuchungen über die Ausscheidung von Hexamethylentetramin ausgeführt. Das Hexamethylentetramin wird als Amphotropin per oral und intravenös gegeben. Die Untersuchungen werden einerseits an Hunden ausgeführt, denen eine totale Gallenfistel angelegt worden war, andererseits an Patienten, bei denen aus therapeutischen Gründen eine Gallenfistel bestand. Die Bestimmung des Hexamethylentetramins wurde in Abänderung der Schröter'schen Methode vorgenommen, dabei wird das Hexamethylentetramin als ein in Essigsäure unlösliches Quecksilberchlorid gefällt und der Stickstoffgehalt des Niederschlages bestimmt. Die angewandte Methode wird durch Zusatzanalysen geprüft.

Die Untersuchungen werden an 4 Hunden ausgeführt, denen während einer 12—29 tägigen Versuchsdauer 3—8 gr Amphotropin per oral und 3—5 gr intravenös gegeben werden. Die tägliche Ausscheidung des Urotropins in der Galle nach diesen Gaben schwankte zwischen 0.013 und 0.042 gr, dabei wurde folgende Urotropinkonzentration in die Galle beobachtet. Die ausgeschiedene Menge schwankte als Prozentgehalt der dargereichten Urotropinmenge zwischen 0.4 und 0.8%. Die höchsten Amphotropinausscheidungen wurden bei den größten Amphotropingaben beobachtet.

Die an vier Patienten mit Gallenfistel vorgenommenen Untersuchungen, bei denen 1—3.5 gr Urotropin per oral und 2—4 gr

intravenös gegeben wurden, zeigte im Prinzip die gleichen Ausscheidungsverhältnisse. Die in der Galle wiedergefundene Menge betrug pro Tag 0.042—0.099 gr. Die in der Galle gefundene Urotropinkonzentrationen schwankten zwischen 15—33 mg%. Im Prozentgehalt der verabreichten Urotropinmenge betrug die ausgeschiedene Menge 1.7—5.7%. Die Messungen des pH der Galle ergaben pH. Werte der Hundegalle vor Urotropingaben von 6.4—6.5, nach Urotropingaben 6.7—7.0. Beim Menschen 6.6—6.7 resp. 6.8—7.0.

Die Versuche zu vorliegender Arbeit wurden im chemischen Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik in Leipzig ausgeführt. Für die vielen Anregungen und die liebenswürdige Unterstützung, die ich jederzeit bei der Ausführung dieser Arbeit fand, danke ich Herrn Prof. Dr. Mancke.

Literatur.

1. Gundermann, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chirurgie, Bd. 37.
2. Huntemüller, Münch. med. Wschr. 1922, S. 353, 1923, S. 1226.
3. Scheele, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 125, H. 2.
4. Rosenau, Zbl. f. Chir. 1925. S. 606.
5. Horsters, Ergebnisse d. Physiol. 1932, Bd. 34, S. 494.
6. Mosler, Zit. n. Hermann, Handb. d. Physiol. V. 1, S. 275.
7. Meder, Zit. n. Horsters, Brugsch Erg. d. ges. Med. 1930, Bd. 14, S. 35.
8. Vieillard, Etude comparative du pouvoir antiseptiue de la bile a l'etat physiologique et sous l'influence des substances medicamenteuses. These de Lyon 1895.
9. Krause, Th. d. G. 1929, Bd. 120, S. 49.
10. Kaewel und Kühn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1860, H. 3.
11. Singer, Münch. med. Wschr. 1922, H. 20 und 1923 H. 3.
12. Decker, Münch. med. Wschr. 1924, S. 983.
13. Schmidt, Münch. med. Wschr. 1924, S. 1262.
14. Oppenheimer, Münch. med. Wschr. 1923, S. 1497.
15. Specht, Münch. med. Wschr. 1926, Bd. 20, S. 809.
16. Kühn, Zschr. f. klin. Med. 1904, 52, S. 65.
17. Butlerow, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 1860, H. 3.
18. Nicolaier, Dtsch. med. Wschr. 1899, H. 34.
19. Richardson, Journ. exp. Med. 1899, Bd. 4, 19.
20. Churchman, John Hopkins Hosp. Rep. 1906, H. 13, S. 189.
21. Crowe, Arch. internat. de pharmac. et de thér. Bd. 18, S. 315. zit. Zentr. inn. Med. 1909, 20, S. 495.
22. Casper, Deutsch. med. Wschr. 1897, Nr. 45.
23. Cotyl und Salus, zit. Guiard, Ann. des Maladies génitourinaires, Paris 1905.
24. Camnidge, John Hopk. Hosp. Rep. 1901, Bd. 1.
25. Anson Jordan, From the pharm. Labor. Cambridge 1910.
26. Schröter, F., Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1911, 64, S. 161.

Lebenslauf.

Am 8. Januar 1912 wurde ich, Hanna Suse Haas geb. Zachariäs in Leipzig als Tochter des Ingenieurs Georg Zacharias und seiner Ehefrau Hanna geb. Vieweger geboren. 1918 kam ich in Kiel in die Schule und besuchte dann nacheinander die Höheren Mädchenschulen in Leipzig, Plauen und Chemnitz. Im Februar 1931 bestand ich in der Höheren Mädchenbildungsanstalt in Chemnitz die Reifeprüfung. Danach besuchte ich die Dr. Endes Lehranstalt für Chemie, Bakteriologie und Röntgen und bestand dort im April 1933 die Staatsprüfung für staatlich anerkannte techn. Assist. an medizinischen Instituten. Im Wintersemester 1932/33 begann ich an der Universität Leipzig Medizin zu studieren. Im Oktober 1933 bestand ich in Leipzig den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung, im April 1935 den zweiten Teil ebenfalls in Leipzig. Die nächsten 4 klinischen Semester studierte ich in Leipzig. Nach vollendetem 9. Semester unterbrach ich wegen meiner Verheiratung mein Studium, das ich im Sommersemester 1939 in Marburg wiederaufnahm. Im Mai 1939 meldete ich mich zur ärztlichen Staatsprüfung und erhielt am 16. November 1939 meine Bestallung als Aerztin.

Meine Lehrer waren:

in Leipzig: Altrock, Bredt, v. Brunn, Catel, Debye, Dresel, Fahrenholz, Gildemeister, Gros, Häßler, Held, Helferich, Heim, Hempelmann, Hueck, Kleinknecht, Lange, Mancke, Morawitz †, Payr Rauh, Ruhland, Schede Schröder, Sellheim †, Siedentopf, Strack, Sulze, Thomas und Voß;

in Marburg: Baumann, Becher, Dittler, Förster, Gremels, Kehrer, Klewitz, Schwenkenbecher, Versé und Winkler.